

Малютина Н.Н., Невзорова М.С.

## Десквамированные эндотелиоциты и оксид азота как маркеры дисфункции и повреждения эндотелия при остеоартрозе у работниц физического труда

ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, г. Пермь

*Malyutina N.N., Nevzorova M.S.*

### Desquamated endothelial cells and nitrogen oxide as markers of endothelial damage and dysfunction in osteoarthritis of female workers in manual labor

#### Резюме

У пациенток с остеоартрозом (работниц физического труда) исследованы маркеры эндотелиальной дисфункции, выявлено наличие следующих признаков: увеличение содержания десквамированных эндотелиоцитов, снижение концентрации оксида азота по сравнению с контрольной группой, что приводит к нарушению микроциркуляции, гемоваскулярного гомеостаза и к прогрессированию заболевания.

**Ключевые слова:** остеоартроз, эндотелиальная дисфункция, гемоваскулярный гомеостаз

#### Summary

The markers of endothelial dysfunction in female patients with osteoarthritis (manual labor workers) have been investigated, the presence of the following symptoms has been revealed: increase of desquamated endothelial cells content, reducing the concentration of the nitrogen oxide in comparison with a reference group; all this leads to disruption of the haemostasis microcirculation and the disease progression.

**Keywords:** osteoarthritis, endothelial dysfunction, haemostasis

#### Введение

Труд женщин, работающих в условиях физического перенапряжения, до сих пор характеризуется многофакторным воздействием рабочей среды и трудового процесса – химических веществ, физических и биологических факторов. Среди заболеваний от физического перенапряжения особую распространенность имеет остеоартроз. Формирование данной патологии наряду с сопутствующими заболеваниями, предполагает серьезный прогноз, как с социально-медицинских, так и клинико-реабилитационных позиций. В настоящее время общепризнанна роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) при различных патологических процессах и заболеваниях, которая проявляется дисбалансом выработки эндотелием биологически активных соединений, регулирующих тонус сосудов и экспрессию генетического ответа [1]. Доказана ведущая роль нарушения функции эндотелия в возникновении и прогрессировании атеросклероза и артериальной гипертензии [3,4,8]. Существует большое количество факторов, способных вызвать эндотелиоз, основное значение при этом имеет системное воспаление, ожирение, гиподинамия, сахарный диабет. Показано,

что при ревматоидном артрите, системной склеродермии прямое поражение сосудов играет основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление [6]. Функция эндотелия при остеоартрозе, возникающем как следствие физического перенапряжения, у работниц физического труда, изучена недостаточно.

Высокоспецифичными маркерами ЭД служат десквамированные эндотелиоциты (ДЭЦ) и оксид азота (NO). При воздействии патологических факторов (в нашем случае физического перенапряжения) происходит функциональная перестройка эндотелия, которая проявляется повреждением и дисфункцией эндотелия, которая, в свою очередь, сопровождается десквамацией эндотелиальных клеток. NO – эндотелиальный релаксирующий фактор, относится к классу химически реактивных медиаторов, обладает свойствами сильного оксиданта и вызывает повреждение клеток и тканей. NO постоянно синтезируется в эндотелии и выделяется в кровь в базолатеральном направлении. Высвобождение NO является маркером дисфункции эндотелия. NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия,

является фактором наиболее чувствительным к повреждению. Под действием провоспалительных цитокинов избыток NO оказывает цитолитическое, провоспалительное и проангериогенное действие, оказывает влияние на многие типы клеток, контролирует экспрессию генов [7]. При хронических заболеваниях чаще всего возникает истощение процессов биосинтеза NO. А при остро возникающих процессах, наоборот, повышается его уровень, что вносит значимый вклад в поддержание базального тонуса сосудов конечностей. Низкие дозы способствуют максимальной перфузии в суставе, предотвращают агрегацию тромбоцитов и тромбозы, нейтрализуют токсические свободные радикалы, обладают антимикробными и антиапоптозными свойствами. Фармакологическая модуляция синтеза NO – будущее терапии остеоартроза. Степень повреждения эндотелия сосудов, несомненно, играет важную роль в патогенезе остеоартроза и оказывает влияние на течение и прогноз основного заболевания, что имеет значение в дальнейшем при выборе метода терапии. Мы решили выяснить, какие признаки повреждения и дисфункции эндотелия имеют место при ОА, развивающемся как следствие физического перенапряжения у женщин, и какова степень выраженности этих изменений.

**Цель исследования** - изучить маркеры дисфункции и повреждения эндотелия (количество ДЭЦ, уровень NO) при остеоартрозе у женщин, работающих в условиях физического перенапряжения.

## Материалы и методы

В исследование включена 101 женщина, из которых 80 – пациентки с ОА, средний возраст  $48 \pm 0,58$  лет, стаж работы в условиях физического перенапряжения –  $22,5 \pm 1,120$  года (работницы физического труда). Группу контроля составили 21 практически здоровая женщина (медсестры, домохозяйки, труд которых не сопровождался физическим перенапряжением), средний возраст –  $43 \pm 0,58$  года. Количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови определялось по методу Hladovec J. (1978). Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата. Количество клеток эндотелия подсчитывали в 2 сетках камеры Горяева методом световой микроскопии. Учитывая соотношение между количеством клеток в сетке и объемом камеры Горяева, объема полученной суспензии и объема плазмы, при подсчете количества эндотелиальных клеток результат умножали на 104/л [4].

Оксид азота (NO) определяли с помощью теста, который основан на принципе превращения нитрата в нитрит в реакции, катализируемой ферментом нитратредуктазой. Общий нитрит определяется затем по абсорбции азо-красителя в реакции Грисса (ЗАО «БиохимМак», г. Москва). Так как в настоящее время разработаны лишь приблизительные нормативные величины для уровней ДЭЦ и NO, рекомендовано их уточнение с учетом возраста и пола обследуемых. Поэтому нами были изучены данные показатели у 21 женщины группы сравнения.

Статистическую обработку данных проводили ме-

тодом вариационной статистики для несвязанных между собой наблюдений при помощи пакета программ Biostat. Распределение практически всех вариационных рядов подчинялось критериям нормальности, поэтому использовался t-критерий Стьюдента. Достоверность различий определялась при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что количество ДЭЦ в плазме крови было достоверно выше в группе работниц физического труда ( $5,56 \pm 1,0$ , 104/л) по сравнению с группой сравнения ( $3,02 \pm 1,21$ , 104/л) ( $p < 0,0001$ ). У работниц физического труда выявлено достоверное снижение уровня NO ( $9,14 \pm 1,25$ , мкмоль/л) по сравнению с группой контроля ( $29,43 \pm 3,34$ , мкмоль/л) ( $P < 0,0001$ ), что свидетельствует о недостаточной базовой выработке NO. Установлено, что исследуемые маркеры эндотелиальной дисфункции отличаются от показателей группы сравнения. Одним из объективных признаков дисфункции эндотелия служит увеличение содержания ДЭЦ, что, возможно, связано с экспрессией металлопротеиназ и изменением цитокинового статуса. В воспаленной синовиальной оболочке и хряще наблюдается высокая продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6) в сочетании с дефицитом противовоспалительных цитокинов, что приводит к прогрессированию суставной патологии [5]. Известно, что медиаторы воспаления обладают способностью вызывать повреждение эндотелия, ведущее к его дисфункции, что убедительно было показано при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, псориатрическом артрите. Провоспалительные и регуляторные цитокины стимулируют активность хондроцитов, что приводит к повышению уровня металлопротеиназ, тормозя синтез основных элементов матрикса коллагена и протеогликанов [5]. Эти процессы усугубляют дегенерацию и способствуют прогрессированию ОА. При распаде хряща фрагменты коллагена и протеогликанов попадают в синовиальную жидкость, усиливая воспалительную реакцию в суставах. Продукты деградациии хряща, стимулируя выработку провоспалительных агентов, могут индуцировать аутоиммунный ответ организма. Кроме того, провоспалительные цитокины вызывают апоптоз эндотелиоцитов и активируют свертывающую систему крови, приводя к образованию микротромбов в сосудистом русле субхондральной кости [2]. Они же участвуют в регуляции взаимодействия между лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками, лежащего в основе воспаления. Большую роль в патогенезе остеоартроза играет инициация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с высвобождением провоспалительных цитокинов, нарушением структуры коллагена и прогрессированием дегенеративного процесса в суставных тканях. Продукты ПОЛ вызывают также повреждение эндотелия сосудов, спазм артериол и повышение общего периферического сопротивления. Уменьшение концентрации оксида азота, вероятно, связано со снижением активности NO-синтазы на фоне нарушения функции эндотелия. Полученные дан-

ные дополняют представление о роли эндотелиальной дисфункции в развитии хронического воспаления и, возможно, развитии и прогрессировании сосудистых поражений при ОА в период выраженного болевого синдрома (Решение о выдаче патентов на изобретение от 21 июня 2012 года по заявке № 2011144990/15 и от 3 августа 2012 года по заявке № 2011142064)/15).

### Заключение

Таким образом, установлено, что при остеоартрозе у работников физического труда имеются признаки дисфункции эндотелия (снижение NO) и его повреждение (увеличение уровня ДЭЦ). Данные изменения свидетель-

ствуют о нарушениях гемоваскулярного гомеостаза, микроциркуляции, внутрисуставной диффузии при данном заболевании суставов. ■

*Малютина Н.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кафедры профессиональных болезней и терапии с курсом профпатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России», г. Пермь; Невзорова М.С., ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России», г. Пермь; Автор, ответственный за переписку – Малютина Н.Н., г. 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, 8(342) 2777-966. Телефон/ факс: 8(342) 230-22-37. E-mail: dr-malyutina@yandex.ru*

---

### Литература:

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Межд. мед. журнал. 2001; 3: 202-208.
2. Королев А., Цурко В. Роль цитокинов в развитии остеоартроза // Врач. 2003; 6: 58-60.
3. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечнососудистых заболеваниях // Кардиология. 2005; 2: 59-62.
4. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2001; 1: 50-52.
5. Ребров А.П., Инамова О.В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите // Тер. архив. 2004; 5: 79-85.
6. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction // Hypertension. 2005; 23 (1): 7-17.
7. Szentivanyi M.I., Park F., Maeda C.G. Local renal medullary l-NAME infusion enhances the effect of long-term angiotensin II treatment // Hypertension. 2000; 35 (35): 740-745.
8. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // Circulation. 2002; 105 (5): 546-549.